

⑪ 公開特許公報 (A)

昭63-215694

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	厅内整理番号	⑩公開 昭和63年(1988)9月8日
C 07 H 19/09		7417-4C	
19/10		7417-4C	
// A 61 K 31/70	ADZ		
C 07 H 19/06		7417-4C	審査請求 未請求 発明の数 3 (全10頁)
19/067		7417-4C	

④発明の名称 2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

②特 願 昭62-49540

②出 願 昭62(1987)3月4日

⑦発明者 上田亨 北海道札幌市西区円山西町8丁目6-27

⑦発明者 松田彰 北海道札幌市北区北23条西13丁目 文部省用地(番地なし) 南新川公務員宿舎10-501号

⑦発明者 竹貫健二 北海道札幌市白石区南郷通16丁目北2番8号

⑦発明者 町田治彦 千葉県銚子市栄町2丁目2番地の2

⑦出願人 ヤマサ醤油株式会社 千葉県銚子市新生町2丁目10番地の1

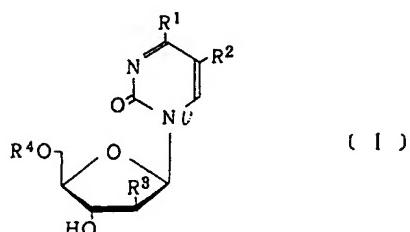
明細書

1. 発明の名称

2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体

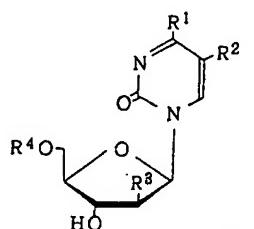
2. 特許請求の範囲

1) 一般式〔I〕



(式中、R¹はアミノ基または水酸基、R²は水素原子または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、R⁴は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

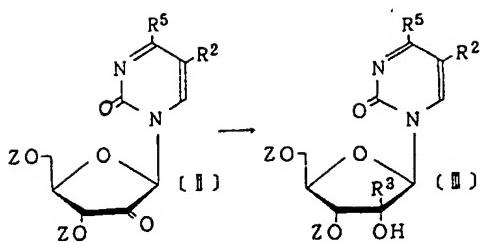
2) 下記の第1~3工程よりなる一般式〔I〕



(式中、R¹はアミノ基または水酸基、R²は水素原子または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、R⁴は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

第1工程:

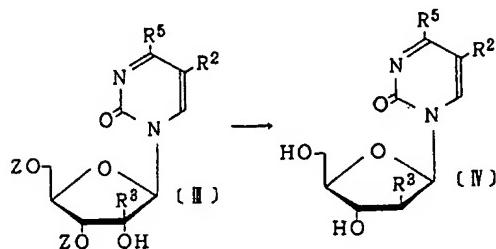
下記一般式〔II〕で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式〔III〕で表される化合物を得る工程



(式中、R²およびR³は前記と同意義であり、R⁵はアルコキシル基、Zは保護基を示す。)

第2工程：

下記一般式〔Ⅲ〕で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシリ化した後、還元剤により還元し、次いで脱保護して下記一般式〔IV〕で表される化合物を得る工程



(式中、R²、R³、R⁵およびZは前記と同意義。)

(式中、R¹はアミノ基または水酸基、R²は水素原子または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、R⁴は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2' - デオキシ - 2' - (S) - アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は、新規化合物、2' - デオキシ - 2' - (S) - アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

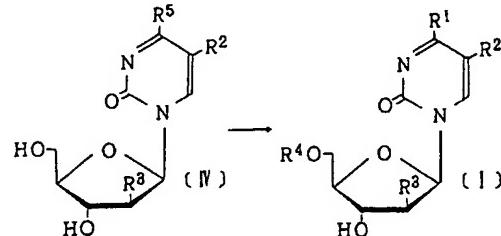
【従来の技術】

近年、種々のウイルス感染症の病原ウイルスに関する研究が進むにつれ、その予防薬や治療剤の開発が注目を集めている。

従来、化学療法による抗ウイルスの剤としてイドクスウリジン、シタラビン、ビダラビン、アシクロビルが臨床に供されている（たとえば水島裕、

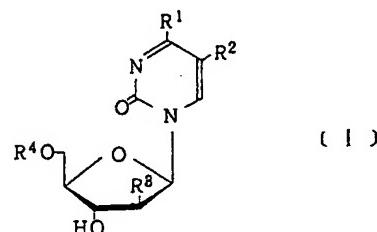
第3工程：

下記一般式〔IV〕で表される化合物の塩基部4位を加水分解またはアミノ化し、所望によりさらに糖部5'位をリン酸化することにより下記一般式〔I〕で表される化合物を得る工程



(式中、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は前記と同意義。)

3) 一般式〔I〕



宮本昭正共著、1986年版 今日の治療薬 解説と便覧、第47～50頁、1986年3月10日発行、南江堂参照）のをはじめ、各種の抗ウイルス活性ヌクレオシドの医薬としての開発が進められている。

【発明が解決しようとする問題点】

しかしながら、上記薬剤は抗ウイルス活性スペクトル、低吸収性、難溶解性、易分解性、薬剤耐性ウイルス株の出現、種々の副作用などにより臨床面での利用が制限されるなどの問題があるものが多い。このため、新規な抗ウイルス剤の開発が強く要望されている。

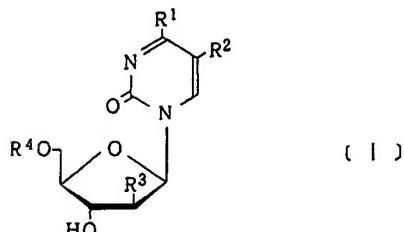
本発明はすぐれた抗ウイルス作用を有する新規な化合物を提供することを主たる目的とするものである。

【問題点を解決するための手段】

本発明者らは、抗ウイルス剤として有用な新規化合物を開発すべく研究を重ねた結果、下記一般式〔I〕で表される2' - デオキシ - 2' - (S) - アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体が優れ

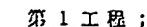
た抗ウイルス活性を有していることを見い出した。本発明は、該知見に基づいて完成されたものである。

すなわち、本発明は、一般式 [I]

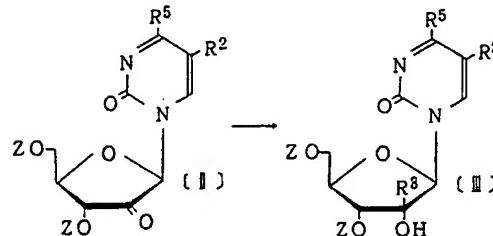


(式中、R¹はアミノ基または水酸基、R²は水素原子または低級アルキル基、R³は低級アルキル基、R⁴は水素原子またはリン酸残基をそれぞれ示す。)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩に関するものである。

また、本発明は、下記の第1～3工程よりなる上記一般式〔I〕で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法に関するものである。



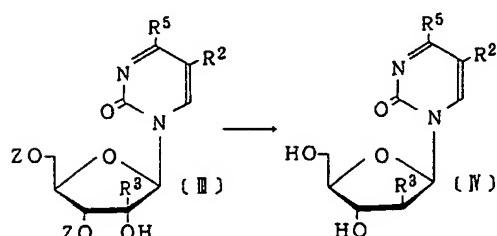
下記一般式〔II〕で表される化合物の糖部2'位をアルキル化剤によりアルキル化し、下記一般式〔III〕で表される化合物を得る工程



(式中、 R^2 および R^3 は前記と同意義であり、 R^5 はアルコキシリル基、 Z は保護基を示す。)

第2工程；

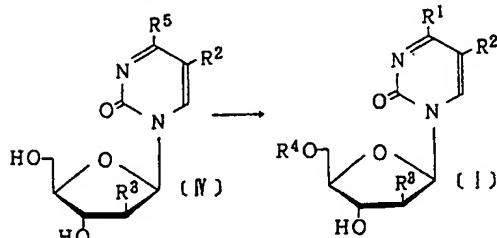
下記一般式〔Ⅲ〕で表される化合物の糖部2'位の水酸基をアシル化した後、還元剤により還元し、次いで脱保護して下記一般式〔Ⅳ〕で表される化合物を得る工程



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 および Z は前記と同意義。)

第3工程；

下記一般式〔IV〕で表される化合物の塩基部4位を加水分解またはアミノ化し、所望によりさらに糖部5'位をリン酸化することにより下記一般式〔I〕で表される化合物を得る工程



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同値)。

さらに本発明は前記一般式(I)で表される2'-デオキシ-2'-(S)-アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩を有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

以下、本発明について詳述する。

本発明化合物である 2' - デオキシ - 2' (S) - アルキルピリミジンヌクレオシド誘導体は、前記一般式 [I] で表されるものである。該一般式における R¹、R²、R³ および R⁴ は前記定義のとおりであるが、R¹ および R² の低級アルキル基の具体例としては、炭素数 1 ~ 3 の低級アルキル基、さらに具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが挙げられる。

このような本発明化合物の代表例としては、たとえば2' - デオキシ - 2' (S) - メチルシチジン、2' - デオキシ - 2' (S) - エチルシチジン、2' - デオキシ - 2' (S) - プロピルシチジン、2' - デオキシ - 2' (S) - メチルウリジン、2' - デオキシ - 2' (S) - エチルウリジン、2' - デオキシ - 2' (S) - イソプロ

ピルウリジン、2'-(S)-メチルチミジン、2'-(S)-エチルチミジン、2'-(S)-プロピルチミジンなどのスクレオシドおよびこれらの5'-リシン酸エステルが挙げられる。

これらの本発明スクレオシドの中でも、一般式(I)中のR²が水素原子またはメチル基、R³がメチル基である化合物群、特に2'-デオキシ-2'-(S)-メチルシチジンおよび2'-(S)-メチルチミジンが単純ヘルペスウィルス(HSV)に対して強力な抗ウィルス活性を有している。

本発明化合物は塩の形態も包含するものであり、かかる塩としては、たとえば前記一般式(I)のR¹が水素原子である場合には塩酸塩または硫酸塩などの酸付加塩、R¹がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カリウム塩またはリチウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩もしくはアンモニウム塩などの薬学的に許容される任意の塩が例示される。

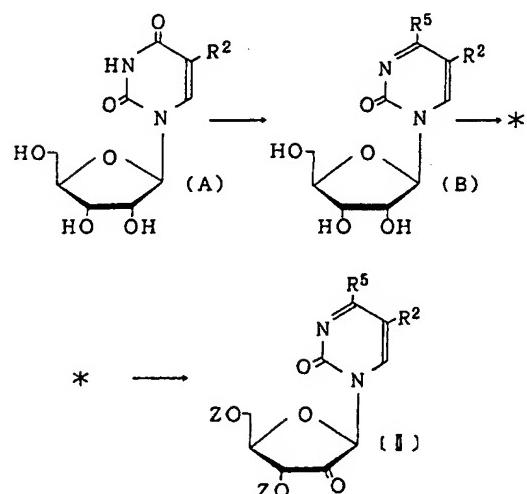
本発明化合物は、新規化合物であり、上記に述べた3反応工程により製造することができる。各

反応工程について以下詳細に説明する。

第1工程

本発明方法における原料化合物であるピリミジンスクレオシド誘導体は一般式(II)で表されるものである。該式中のR²およびZは前記定義のとおりであり、R²のアルコキシル基の具体例としては炭素数1~3の低級アルコキシル基、さらに具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。またZの保護基としては、通常のスクレオシドの保護基として使用されるものであればよく、たとえばアセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイルなどのアシル基、ベンジリデンなどのアルキリデン基、トリチルなどのアリールアルキル基、テトライソプロピルジシロキシリル(TIPDS)、t-ブチルジメチルシリルなどのシリル保護基が例示できる。

本原料化合物は公知の方法を応用して合成することができる。たとえば次のような反応経路により調製することが可能である。



(式中、R²、R⁵およびZは前記と同意義。)

すなわち、一般式(A)で表されるウリジン類の糖部水酸基を保護した後、塩基部4位をハロゲン化剤によりハロゲン化し、次いでこれにアルコキシドを反応させてアルコキシル基を導入し、一般式(B)化合物を得る。一般式(B)で表される4-アルコキシ体の糖部3'および5'位を保護した後、糖部2'位水酸基を酸化することによ

り原料化合物を得ることができる。

ハロゲン化反応における水酸基の保護基としては、ハロゲン化反応の障害にならないものであれば特に限定されず、アシル基、アルキリデン基、アリールアルキル基など通常の水酸基の保護基が適用されるが、特に酸の存在により脱離しない保護基、たとえばアシル基が好ましい。

たとえばアシル保護反応は常法によって行えばよく、一般式(A)化合物に反応溶媒(たとえばピリジン、ピコリン、ジエチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、トリエチルアミンなどの単独または混合溶媒)中でアシル化剤(たとえば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、置換安息香酸などの酸無水物もしくはそれらの酸塩化物など)を3~10倍モル、反応温度0~50℃で反応させることにより実施することができる。

ハロゲン化反応は、不活性溶媒(たとえば、クロロホルム、塩化チメレンなど)中、ハロゲン化剤を作用させる方法により行うことができる。ハ

ロゲン化剤としては塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リンなどを適用することができ、必要に応じてジメチルスルホキシドなどの有機溶媒溶液として使用してもよい。使用量は一般式(A)化合物1モルに対して1~5モル程度である。反応は、加熱還流下で行えばよい。

アルコキシル基の導入反応は、保護基を有する一般式(A)の4-ハロゲノ体に反応溶媒(たとえば、メタノール、エタノール、プロパノール)中でアルコキシド(たとえば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシドなど)を1~5倍モル程度加熱反応させることにより実施することができる。

3'位および5'位の保護基としては、前記のハロゲン化反応で使用されるものと同一のものでよく、好ましくはシリル保護基であり、特にTIPDS基が好適である。

シリル化保護を例にして説明すれば、シリル化剤の使用量は一般式(B)化合物1モルに対して

1~3モルの範囲から適宜選定でき、反応条件は前述のアシル化反応と同様の条件を採用できる。

2'位水酸基の酸化方法としては、クロム酸-ピリミジン-無水酢酸の複合体などを用いるクロム酸酸化(A法)もしくは、塩化オキサリルジメチルスルホキシドなどにより生じる活性化ジメチルスルホキシドを用いる活性化ジメチルスルホキシド酸化(B法)などを採用することができる。反応はA法の場合-10℃~室温、B法の場合-10~-70℃で1~10当量の酸化剤の存在下に実施することができる。

前述のようにして製造される原料化合物は、通常の分離精製手段を用いればよく、たとえば溶媒を留去後、カラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン等の適当な有機溶媒にて結晶化する。

本発明方法の第1工程は原料化合物の2'位をアルキル化剤によりアルキル化する反応工程である。

本工程におけるアルキル化剤としては一般式R³HgX(式中、R³は前記と同意義、Xはハロゲンを示す。)で表されるグリニヤール試薬が使用

できる。前記式中、ハロゲンとしては、塩素、ヨウ素、臭素が挙げられ、ヨウ素、臭素が好ましい。グリニヤール試薬の具体例としては、目的とする一般式〔I〕化合物のR³によって異なるが、臭化メチルマグネシウム、ヨウ化メチルマグネシウム、臭化エチルマグネシウム、ヨウ化プロピルマグネシウムなどが用いられる。グリニヤール試薬の使用量は一般式〔II〕化合物1モルに対して1~10モル、好ましくは、2~4モルである。

反応は、エーテル、エチレングリコールジメチルエーテルまたはジオキサンなど単独もしくは二種類以上を混合した不活性溶媒中窒素あるいはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下で実施し、反応温度は冷却下、好ましくは0~-80℃である。

前述のようにして製造した一般式〔III〕化合物の単離は、通常の分離精製手段を用いればよく、たとえばエーテルと水で分配後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチルなどの有機溶媒で溶出し結晶化する。なお、本工程のアルキル化反応においては、目的と

するリボフラノシリル誘導体のほかにアラビノフラノシリル誘導体も副生成するが、これらはシリカゲルカラムクロマトグラフィーなどで容易に分離することができる。

第2工程

本発明方法の第2工程は、一般式〔III〕化合物の2'位水酸基をアシル化した後、還元剤を用いて還元し、次いで脱保護することにより実施される。

2'位のアシル化反応は第1工程の原料化合物の調製において説明したアシル化反応と同様に行えよう。

還元反応における還元剤とは、有機スズ水素化物が好ましく、たとえば、水素化トリ-n-ブチルスズ、水素化トリフェニルスズなどが用いられる。還元剤の使用量は一般式〔III〕化合物1モルに対して1~3モルが用いられる。

還元反応は、トルエンなどの有機溶媒中、アジソイソブチロニトリルまたはジ-n-ブチルペルオキシドなどの触媒の存在下で還元剤を反応させ

て行い、反応温度は50～150℃が好ましい。

還元反応後の脱保護は、使用した保護基に応じた酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化アンモニウム処理、接触還元などの通常の処理を適宜選択して行えばよい。

このようにして合成される一般式〔IV〕化合物は、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー等にて単離することができる。

第3工程

目的物として本発明化合物のR¹がアミノ基のものを得る場合には、一般式〔IV〕化合物をアミノ化反応に付し、R¹が水酸基であるものを得る場合には加水分解反応に付す。

アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえば封管中でメタノール性アンモニアを一般式〔IV〕化合物に反応させることにより行うことができる。反応温度は50～150℃である。

加水分解反応も、常法に従って行えばよく、特に酸性加水分解が好ましい。

また、一般式〔I〕中R¹がリン酸残基である

化合物の製造を目的とする場合には、上述のアミノ化反応もしくは、加水分解反応終了後、オキシ塩化リソ、テトラクロロピロリン酸などの通常のスクレオシドの5'位の選択的リン酸化に使用するリン酸化剤と反応させて常法により遊離酸型または塩型の目的化合物を得ることができる。

このようにして合成される本発明化合物は、一般のスクレオシド、スクレオチドの単離精製に使用されている方法を適宜組み合わせて分離精製することができる。たとえば、スクレオシド体（一般式〔I〕のR¹が水素原子）の場合には溶媒留去後、エタノール等の適当な溶媒から結晶化すればよく、必要に応じ塩型として得ることもできる。スクレオチド体（一般式〔I〕のR¹がリン酸残基）の場合にはイオン交換樹脂などのイオン交換カラムクロマトグラフィー、活性炭などの吸着カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、凍結乾燥または結晶化により遊離酸型を得ることができ、必要に応じて塩型として得ることもできる。

本発明化合物またはその塩は、単純ヘルペスウ

ィルス(HSV)に対して抗HSV作用を示し、これらを有効成分とする本発明薬剤は単純ヘルペスウィルス感染症の治療の場で用いられる。

本発明薬剤の有効成分である本発明化合物の投与量は、患者の重篤度、薬物に対する忍容性などにより異なり、最終的には医師の判断により決定されるべきものであるが、通常成人1日当たり0.1～1.0g、好ましくは0.2～5gであり、これを1回または分割して投与する。投与方法は投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

本発明薬剤は任意慣用の製剤方法により投与用に調製することができる。したがって、本発明薬剤は人体医薬として好適な一般式〔I〕で表される2'-デオキシー-2'-(S)-アルキルピリミジンスクレオシド誘導体を含有する製剤組成物を包含するものである。

このような組成物は任意所要の製薬用担体または補助剤により慣用の方法で投与に供される。

たとえば経口投与用の組成物製剤である場合には、消化管からの吸収に好適な形態で提供され、

錠剤、カプセル剤、散剤、糖衣錠、顆粒剤など固型剤、シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤などの液剤として調製すればよい。固型剤の場合、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トライガカルト、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乳糖、砂糖、コーンスター、りん酸カルシウム、ソルビット、グリシンなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなどの潤滑剤、馬鈴薯でんぶんなどの崩壊剤、湿潤剤、安定化剤、着色剤などの補助剤を製剤学的配慮により選択使用して製剤化することができる。液剤の場合は、補助剤として、必要に応じソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂などの懸濁化剤、乳化剤、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸などの防腐剤を用いることができる。

また、注射投与用の組成物製剤を調製する場合

は、本発明の有効成分である本発明化合物に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、可溶性化剤などを添加し、常法により、皮下、筋肉内、静脈内注射剤とする。

[発明の効果]

以下に、本発明薬剤の有効成分である一般式 [I] 化合物の抗HSV作用についての試験方法および結果を以下に述べる。

試験方法

A. ヒト胎児肺由来細胞をイーグルMEM培地 (10%準胎児血清添加) で継代培養する。

B. 上記継代培養したものを親培養とし、これを2倍に希釈した細胞懸濁液を150μl/ウェルの割合で96穴ミクロウェルに播き、炭酸ガスインキュベーター内で37°C、4~5日間培養する。

C. 培養液を捨て、50%組織培養感染量の100~320倍 (100~320TCID₅₀) のHSVタイプ1 (HSV-1) VR3株またはHSVタイプ2 (HSV-2) MS株を接種する。37°C、1時間インキュベートした後、ウィルス液は

捨て、適当濃度の被験化合物を含むイーグルMEM培地 (2.5%血清添加) を加えて37°Cで培養する。被験化合物は通常100~1μg/mlの範囲で0.5log10倍段階希釈して試験に供す。

D. 2~3日間培養後、被験化合物を含まない対照がウィルス感染により完全に細胞が変性した時点で顕微鏡下各ウェルの細胞変性効果 (CPE) の程度を観察し、スコアー0~4をつける。

E. CPEを50%以上阻止 (CPEスコア2以下) する最少濃度を被験化合物の最少有効濃度 (MIC) とする。

試験結果

被験化合物				MIC (μg/ml)	MIC (μg/ml)
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HSV-1	HSV-2
NH ₂	H	CH ₃	H	10	10
OH	CH ₃	CH ₃	H	32	32

実施例

以下に本発明の実施例をあげて本発明について具体的に述べるが、本発明は何らこれらによって

限定されるものではない。

実施例 1 2'-デオキシ-2'-(S)-メチルシチジン (一般式 [I], R¹=NH₂, R²=H, R³=CH₃, R⁴=H) の塩酸塩の製造

1) 4-O-エチルウリジン (一般式 (B), R²=H, R⁵=OC₂H₅) の合成
2', 3', 5' -トリ-O-アセチリウリジン3.35gをクロロホルム50mlに溶解させ、塩化チオニル8.1mlおよびジメチルホルムアミド0.5mlを加え、6時間30分還流した後、減圧乾固させた。残渣をエタノール20mlに溶解させ、1規定のナトリウムエトキシド30ml加え、2時間還流した後、1規定の塩酸で中和し、析出した塩を濾別して溶液を濃縮乾固した。これをシリカゲルカラム (4×31cm) に吸着させ、目的化合物含有画分を16%エタノール-クロロホルムで溶出し、溶媒を留去して目的物の粗結晶を得た。これをエタノールより再結晶して目的物2.08g (収率84.2%)を得た。

融点: 136~137.5°C

元素分析値: C₁₁H₁₆N₂O₆・1/3H₂Oとして

計算値 C: 46.97, H: 6.09, N: 9.96, O: 36.98

実測値 C: 46.91, H: 6.02, N: 9.98, O: 37.09

2) 1-(3,5-TIPDS-β-D-エリスロペントフラン-2-ウロシル)-4-エトキシ-2-ビリミジノン (一般式 [II], R²=H, R⁵=OC₂H₅, Z(3')-Z(5')=TIPDS) の合成

4-O-エチルウリジン7.04gをピリジン8mlに溶解させ、氷冷してから1,1,3,3-ジクロロテトラソブロビルジシロキサン9.57gを加え、室温で4時間30分攪拌反応させた。氷水を加え、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-水で分配し、クロロホルム層を乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム (10×130cm) に吸着させ、40%酢酸エチル-ヘキサンで溶出された部分を集めて濃縮し、3',5'-TIPDS

PDS 体 12.3 g を得た。

次に塩化オキサリル 2.7 mL を塩化メチレン 4.0 mL に溶解させ、-70°C で冷却した。これにアルゴン気流下、塩化メチレン 2.0 mL に溶解させたジメチルスルホキシド 4.8 mL を 20 分間かけて滴下し、その後 30 分間攪拌した。これに塩化メチレン 5.0 mL に溶解させた上記 3', 5' - TIPDS 体 (12.3 g) を滴下し、-70°C で 2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 2.0 mL を加えてさらに 1 時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、水を加えて分配し、塩化メチレン層を分取して溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解させ、水と分配した。酢酸エチル層を濃縮乾固し、シリカゲルカラム (5 × 28 cm) に吸着させ、20% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出される目的物質を含む画分を集め、溶媒留去後 n - ヘキサンから結晶化して目的物質 10.2 g (収率 72.1%) を得た。

融点: 157.5 ~ 159°C

元素分析: C₁₄H₁₄N₂O₂Si₂ として

0.825 g (収率 40%) を得た。

融点: 179 ~ 180.5°C

元素分析: C₁₄H₁₄N₂O₂Si₂ として

計算値 C: 54.51, H: 8.39, N: 5.30

実測値 C: 54.39, H: 8.32, N: 5.17

なお上記シリカゲルカラムにおいて 20% 酢酸エチル - n - ヘキサン溶出画分からは目的物の異性体 (アラビノフランノシル誘導体) が得られた。

4) 4-O-エチル-2' (S) - メチル-2' - デオキシリジン [一般式 (IV), R¹ = H, R² = CH₃, R³ = OC₂H₅] の合成

上記で得られた 3', 5' - TIPDS - 2' - メチルリボフランノシル体 550 mg をアセトニトリル 1.0 mL に溶解させ、ジメチルアミノピリジン 2.44 mg を加え、さらにクロロメチルオキサリル 1.38 mL を加えて室温で 5 分間攪拌した。少量のメタノールを加え、酢酸エチルと炭酸ソーダ水溶液で分取し、有機層を減圧濃縮乾固した。残渣をトルエン 1.0 mL に溶解させ、100°C に加熱し、これにトルエン 5 mL に溶解した水素化トリ - n -

計算値 C: 53.87, H: 7.86, N: 5.46

実測値 C: 53.73, H: 7.87, N: 5.57

3) 1 - (2 - メチル - 3, 5 - O - TIPDS - β - D - リボフランノシル) - 4 - エトキシ - 2 - ピリミジノン [一般式 (III), R¹ = H, R² = CH₃, R³ = OC₂H₅, Z (3') - Z (5') = TIPDS] の合成

上記の 3', 5' - TIPDS 体 2 g をアルゴン気流下エーテル 5.0 mL に溶解し、-75°C に冷却し、これに 3 M - 塩化メチルマグネシウム 5 mL を滴下し、50 分間攪拌した。この反応液に 1 规定の塩化アンモニウム溶液 2.0 mL を加え、室温に戻し、エーテルと水を加え分配し、有機層を乾燥後濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルに溶解させ、シリカゲル粉末に吸着させ、減圧濃縮乾固した。これをシリカゲルカラム (2.4 × 25 cm) の上に載せて、40% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出される目的物質を含む画分を集め濃縮し、n - ヘキサン - 酢酸エチルより再結晶して目的物質

ブチルスズ 1.5 当量および 2, 2' - アゾビスイソブチロニトリル触媒量をアルゴン気流下で滴下した。そのまま 1 時間反応させた後、減圧濃縮乾固し、シリカゲルカラム (2.4 × 28 cm) に吸着させた。10% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出される画分を集め濃縮乾固した。残渣をテトラヒドロフラン 1.0 mL に溶解させ、フッ化トリ - n - ブチルアンモニウム 2.2 当量加え、室温で 10 分間攪拌した。これを酢酸で中和し、少量のシリカゲル粉末を加えて濃縮乾固し、シリカゲルカラム (2.4 × 13 cm) の上に載せ、5% エタノール - クロロホルム溶出画分を集め濃縮し、目的物の結晶 130 mg (収率 49.2%) を得た。

融点: 148 ~ 149°C

元素分析: C₁₄H₁₄N₂O₂ として

計算値 C: 53.33, H: 6.71, N: 10.36

実測値 C: 53.21, H: 6.71, N: 10.28

5) 2' - デオキシ - 2' (S) - メチルシチジン [一般式 (I), R¹ = NH₂, R² = H, R³ = CH₃, R⁴ = H] の塩酸塩の合成

氷冷下メタノールにアンモニアガスを飽和させ、これを20mlとり、上記の4-O-エチル-2'-
-(S)メチル体100mgを加えて溶解させ、封管中100°Cで2日間反応させた。徐冷後減圧濃縮し、2規定の塩酸0.25mlを加え、さらにエタノールを加えて減圧濃縮乾固し、エタノールより結晶化して目的物78mg(收率75.9%)を得た。

融点：167～169°C

元素分析： $C_{11}H_{15}N_0\cdot HCl \cdot 1/4 H_2O$ として

計算値 C:42.56, H:5.71, N:14.88

実測値 C:42.86, H:5.79, N:14.52

実施例 2 2' - デオキシ - 2' (S) - エチルシチジン [一般式 (I), R¹ = NH₂, R² = H, R³ = C₂H₅, R⁴ = H] の塩酸塩の製造

上記実施例1のアルキル化の工程において臭化メチルマグネシウムの代わりに臭化エチルマグネシウムを使用し、次いで順次同じ試薬で反応を行わせ同様に処理することにより2' - デオキシ-

ド50μlを加え、室温で1.7時間攪拌した。これを1規定の塩酸で中和し、析出する塩を濾別後濃液を濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム(3×25cm)で精製し、エタノールから結晶化して目的物1.86g(收率65.1%)を得た。

融点：143～144°C

元素分析値： $C_{12}H_{17}N_2O_6$ として

計算値 C:50.34, H:6.34, N:
9.78, O:33.54

実測値 C:50.22, H:6.33, N:
9.76, O:33.69

2) 1 - (3, 5 - O - T I P D S - β - D - エリスロペントフラン - 2 - ウロシル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 2 - ピリミジノン [一般式 (II), R¹ = CH₃, R² = OC₂H₅, Z(3') - Z(5') = TIPDS] の合成

上記4-O-エチル体6.0gを実施例1と同様に1, 1, 3, 3-ジクロロテトライソプロピルジロキサン、次いで塩化オキサリルージメチル

2' - (S) - エチルシチジンの塩酸塩を得ることができた。

融点：167～168°C

元素分析： $C_{11}H_{15}N_0\cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$ として

計算値 C:43.89, H:6.36, N:13.96

実測値 C:43.92, H:6.39, N:14.00

実施例 3 2' (S) - メチルチミジン [一般式 (I), R¹ = OH, R² = CH₃, R³ = CH₃, R⁴ = H] の製造

1) 4 - O - エチル - 5 - メチルウリジン [一般式 (B), R¹ = CH₃, R² = OC₂H₅] の合成

5 - メチルウリジン2.58gをアセトニトリル40mlに溶解させ、ジメルアミノピリジン12.5mg、無水酢酸3.8mlを加えて室温で1時間反応させ、減圧濃縮乾固した。残渣をクロロホルム50mlに溶解させ、ジメチルホルムアミド0.5mlおよび塩化チオニル8.0mlを加え、8時間還流した。溶媒を留去し、残渣をエタノール20mlに溶解させ、氷冷後1規定のナトリウムエトキシ

スルホキシドを反応させ、同様に処理して標記の化合物8.51(84.6%)を得た。

融点：109～111°C

元素分析： $C_{12}H_{17}N_2O_2Si_2$ として

計算値 C:54.74, H:8.04, N:5.34

実測値 C:54.54, H:8.03, N:5.29

3) 1 - (2 - メチル - 3, 5 - O - T I P D S
- β - D - リボフラノシル) - 4 - エトキシ
- 5 - メチル - 2 - ピリミジノン [一般式
(III), R¹ = CH₃, R² = CH₃, R³ = O
C₂H₅, Z(3') - Z(5') = TIPDS]
の合成

上記で得られた化合物3.7gを実施例1と同様に臭化メチルマグネシウムと反応させ、同様に処理して標記化合物1.38g(收率36.1%)を得た。

融点：182～183°C

元素分析： $C_{12}H_{17}N_2O_2Si_2$ として

計算値 C:55.32, H:8.54, N:5.16

実測値 C:55.19, H:8.54, N:5.40

4) 4-0-エチル-2'-(S)-メチルチミジン【一般式〔IV〕, $R^1 = CH_3$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = OC_2H_5$ 】の合成

上記で得られた化合物340mgを実施例1と同様に順次クロロメチルオキサリル、水素化トリー-*n*-ブチルスズ、2',2'-アゾビスイソブチロニトリル、次いでフッ化トリー-*n*-ブチルアンモニウムと反応させ、同様に処理して目的化合物10.5mg(収率64.6%)を得た。

融点: 183~185°C

元素分析: $C_{11}H_{16}N_2O_5$ として

計算値 C: 51.56, H: 6.29, N: 10.93

実測値 C: 51.49, H: 6.26, N: 11.04

5) 2'-(S)-メチルチミジン【一般式〔I〕, $R^1 = OH$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = CH_3$, $R^4 = H$ 】の合成

上記で得られた化合物95mgを水5mlエタノール1mlの混合溶媒に溶解させ、カチオン交換樹脂ダウエックス50(H⁺型)1gを加え、室温で4時間搅拌した。樹脂を滤別後、滤液を濃縮乾固

し、エタノール-*n*-ヘキサンより結晶化し目的物63mg(収率73.6%)を得た。

融点: 179~180°C

元素分析: $C_{11}H_{16}N_2O_5$ として

計算値 C: 51.56, H: 6.29, N: 10.93

実測値 C: 51.49, H: 6.26, N: 11.04

実施例 4 2'-(S)-メチルチミジン-5'-リン酸の製造

2'-(S)-メチルチミジン2.56gをトリメチルリン酸60mlへ加えて氷冷し、これに1.83gのオキシ塩化リンを滴下し、さらに1時間搅拌する。この反応液を8gの炭酸水素ナトリウムを含む100gの氷冷中へ注加し、そのまま1時間搅拌し、これにエーテル100ml加えて分配する。水層を濃縮し、アニオン交換樹脂ダウエックス1(ギ酸型)へ吸着させ、1モルのギ酸溶液で溶出し、目的物質を含む画分を塗め濃縮し、凍結乾燥して、2'-(S)-メチルチミジン-5'-リン酸を得る。

実施例 5 錠剤

2'-(S)-メチルチミジン	10 g
コーンスター	65 g
カルボキシセルロース	20 g
ポリビニルピロリドン	3 g
ステアリン酸カルシウム	2 g
全量	100 g

常法により1錠100mgの錠剤を調製する。錠剤1錠中、2'-(S)-メチルチミジンを10mgを含有する。

実施例 6 散剤、カプセル剤

2'デオキシ-2'-(S)メチルチミジン塩酸塩	20 g
結晶セルロース	80 g
全量	100 g

両粉末を混合して散剤とする。また散剤100mgを5号のハードカプセルに充填してカプセル剤とする。

特許出願人 (677) ヤマサ醤油株式会社